

646 21113
1999/108 No
(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 42 23 004 A 1

(51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/107
A 61 K 9/10

(21) Aktenzeichen: P 42 23 004.7
(22) Anmeldetag: 13. 7. 92
(43) Offenlegungstag: 20. 1. 94

DE 42 23 004 A 1

(71) Anmelder:
Liedtke, Rainer K., Dr., 82031 Grünwald, DE

(74) Vertreter:
Tiedtke, H., Dipl.-Ing.; Bühling, G., Dipl.-Chem.;
Kinne, R., Dipl.-Ing.; Pellmann, H., Dipl.-Ing.; Grams,
K., Dipl.-Ing.; Link, A., Dipl.-Biol. Dr., Pat.-Anwälte,
80336 München

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

(54) Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiform zur Transdermaltherapie

(57) Zur Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit üblicher topischer Applikationen für transdermal systemisch wirkende Arzneistoffe werden aus geeigneten halbfesten Arzneiformen einzeldosierte topische Arzneiformen gebildet, die therapeutisch anwendungsfertig sind. Mehrere der anwendungsfertigen Einzeldosen befinden sich in einem gemeinsamen Trägerbehältnis.
Als Wirkstoffe werden insbesondere Steroide, Peptide und Analgetika eingesetzt.
Die anwendungsfertigen Einzeldosen sind innerhalb eines einzigen gemeinsamen Behältnisses auch mit unterschiedlichen Dosierungen oder Wirkstoffkombinationen zu differenzierten Therapien zusammenfaßbar.
Die einzeldosierte topische Arzneiform ist eine sichere, anwendungsfreundliche und kostengünstige Applikation, die eine exaktere topische Therapie als bisher ermöglicht.

DE 42 23 004 A 1

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, insbesondere zur Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit systemisch wirkender Arzneistoffe.

Es ist bekannt, daß Arzneistoffe auch auf die Haut appliziert werden. Dies geschieht überwiegend zur Erzielung lokaler Effekte, in selteneren Fällen aber auch zur systemischen Beeinflussung von Körperfunktionen.

Bei letzterem handelt es sich insbesondere um die Anwendung topischer halbfester Arzneiformen insbesondere von Salben, Gelen und Cremes, neuerdings aber vorzugsweise um die Anwendung sogenannter transdermaler therapeutischer Systeme. Technisch spezifizierte Pflastersysteme, die bereits zur Behandlung verschiedener Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden.

Die transdermale Therapie mit pharmazeutisch üblichen halbfesten topischen Anwendungsformen z. B. im Bereich der Sexualsteroidoide wie auch die transdermale Anwendung von Nitroglycerin konnte sich bisher aber therapeutisch nicht durchsetzen, da die Anwendung dieser Formulierungen, insbesondere durch mangelnde Dosiergenauigkeit und Probleme mit der praktischen Handhabung, den Erfordernissen einer systemischen Transdermaltherapie bisher nicht ausreichend gerecht werden konnte. Auch die topische Anwendung von Nitroglycerin mittels eines Sprays konnte sich technisch nicht durchsetzen.

Demgegenüber fanden therapeutische Transdermalsysteme inzwischen aber schon breite Anwendung, insbesondere bei der hormonellen Substitutionstherapie zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden und Osteoporose sowie mit Nitroglycerin als symptomatischer Therapie der Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit. Neuere Entwicklungen in diesem Bereich zielen auch auf die Schmerztherapie, z. B. Transdermalsysteme mit dem Analgetikum Fentanyl, sowie auf die Raucherentwöhnung, z. B. mit transdermalen Nikotinpflastern. Verschiedene transdermale Anwendungsgebiete, z. B. transdermales Scopolamin zur Behandlung hier Reisekrankheit sowie transdermales Clonidin zur Behandlung der Hypertonie, führten aber auch zu kontroversen Auffassungen zum Nutzen/Risiko-Verhältnis.

Übliche pharmazeutische topische Arzneiformen zeigen wesentlich größere Ungenauigkeit in der Dosierung als Transdermalsysteme. Dies ist, abgesehen von pharmazeutischen Unterschieden in den Formulierungen selbst, überwiegend auf die bisher ungünstige und technisch grobe Applikationstechnik zurückzuführen. So werden hierbei nur sehr grob und unter subjektiver Sicht abgeschätzte Volumina aus den Behältnissen, überwiegend Tuben, appliziert. Die Volumendosierung wird hierbei auch noch von den Patienten selbst vorgenommen. Diese Vorgehensweise ist, wenn noch überhaupt, nur für eine unspezifischere Lokaltherapie, z. B. bei Behandlung von lokalen Prellungen mit Analgetika, geeignet. Erhebliche Dosierprobleme ergeben sich auch mit Sprays, da bei diesen nicht nur die genaue Freisetzung der Dosis aus dem Behältnis selbst, sondern auch die entsprechende topische Flächenbelegung problematisch ist, teils u. a. bereits durch Zerstäubungseffekte in die Luft, teils auch durch Abpralleffekte auf der Haut bedingt. Zudem benötigt diese Art von Intervention spezielle Haftzusätze, die auch hauttoxikologische Fragen aufwerfen.

Transdermalsysteme sind wesentlich genauer aber

demgegenüber auch produktionsmäßig sehr viel aufwendiger und dementsprechend teuer. Zudem zeigen Transdermalsysteme auch häufiger Hautirritationen, was durch die für diese Technik erforderliche Hautokklusion der Pflaster erzeugt wird. Zudem sind die Systeme aus Kostengründen auch für längere Anwendungszeiten von mehreren Tagen ausgelegt. Weiterhin sind die meisten bekannten Transdermalsysteme auch auf konstante Wirkstoff-Freisetzungsraten fixiert, die meist Freisetzungskinetiken nullter Ordnung, somit annähernd einer Infusion, entsprechen. Dies führt biologisch erwartungsgemäß bei einigen Wirkstoffen zu pharmakologischen Gewöhnungsreaktionen. Ein praktisches Beispiel ist hier Nitroglycerin, bei dem dies zu reproduzierbarer Tachyphylaxie führt, womit sich bei wiederholter Anwendung die antianginösen Effekte schon kurzfristig und trotz weiter erhöhter Dosis, bis zur Wirkungslosigkeit reduzieren. Für diese Fälle sind entweder undulierende first order Kinetiken oder zeitweise Therapieunterbrechungen, in der aber der Patient dann unbehandelt bleibt, die derzeitigen Mittel der Wahl zur Wiederherstellung der Wirksamkeit.

Für eine topische Transdermaltherapie systemischer Krankheitszustände sind somit beides, sowohl eine ausreichend exakte lokale Dosierung als auch die Art des Applikationsschemas, zu berücksichtigen.

Für Patient und Arzt ist letztlich auch eine angemessene durchführbare Art der Anwendung wichtig, die differenzierte Vorbereitungen vermeidet, somit eine genügende Fertigkeit der Anwendungsform für die Applikation. Weiterhin sind auch die wirtschaftlichen Aspekte bezüglich der Kosten einer Arzneitherapie, insbesondere bei chronischen Anwendungen, von erheblichem Belang.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der topischen Anwendung zur Transdermaltherapie für systemisch wirkende Arzneistoffe zu verbessern.

Diese Aufgabe wird erfindungsmäßig dadurch gelöst, daß die Arzneistoffe als therapeutisch anwendungsfertige topische Einzeldosen einer geeigneten halbfesten Arzneiform, vorzugsweise Creme, Emulsion, Gel, Suspension oder Salbe, oder als therapeutisch anwendungsfertige topische Einzeldosen einer weiteren pharmazeutischen Modifikation der gleichen halbfesten Arzneiform, vorliegen, sich die therapeutisch anwendungsfertigen topischen Einzeldosen in getrennten Behältnissen eines gemeinsamen technischen Formkörpers befinden der gleichzeitig als Träger für mehrere therapeutisch anwendungsfertige topische Einzeldosen dient und wobei die Wirkstoffe in den therapeutisch anwendungsfertigen topischen Einzeldosen sowohl in verschiedenen Dosierungen, allein, oder auch in Wirkstoffkombinationen, vorliegen können.

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit transdermaler Anwendungen einer systemischen Therapie mit Steroiden zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, in der einzeldosierten topischen Arzneiform als Wirkstoffe Östrogene, Gestagene oder Glucocorticoide als Einzelstoffe oder Kombinationen enthalten.

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit transdermaler Anwendungen einer systemischen Therapie mit Peptiden zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, in der einzeldosierten topischen Arzneiform pharmakologische wirksame Peptide und Proteine, insbesondere Insulin, Calcitonin, Desmopressin, Oxytocin, LHRH-Analoga, Granulocyten Stimulierenden

Faktor (GSF), Erythropoietin, Wachstumshormon, Cholecystokinin, Atrialer Natriuretischer Faktor (ANF), Enkephaline, Interferon, Kallidin, Tyrocidin, Angiogenin, Nerve Growth Factor (NGF), als Einzelstoffe oder in Kombinationen enthalten.

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer transdermalen systemischen Schmerztherapie zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, in der einzeldosierten topischen Arzneiform Buprenorphin, Fentanyl, Penzocain, Morphin oder Morphinderivate, Lidocain, Prilocain, Mepivacain, als Einzelstoffe oder in Kombinationen enthalten.

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer transdermal systemischen Raucherentwöhnung zu verbessern, ist, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, in der einzeldosierten topischen Arzneiform Nikotin enthalten.

Um die praktische Handhabung der einzeldosierten topischen Arzneiform weiter zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die therapeutischen Einzeldosen der halbfesten Arzneiform in Weichgelatine kapseln enthalten, die ihrerseits eine spezielle Vorrichtung besitzen, die eine direkte Applikation der therapeutischen Einzeldosis auf die Haut ermöglichen.

Um die praktische Handhabung der einzeldosierten topischen Arzneiform weiter zu verbessern, sind, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, auf dem als gemeinsamen Träger dienenden Formkörper entsprechende Positionen der topischen Einzeldosierungen in einem Therapieschema mit numerischen, farblichen oder symbolischen Angaben und Hinweisen gekennzeichnet.

Um die praktische Anwendung der einzeldosierten topischen Arzneiform weiter zu verbessern, sind in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, therapeutische Einzeldosen für verschiedene Therapiephasen aus dem als gemeinsamen Träger dienenden technischen Formkörper separat abtrennbar.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile bestehen insbesondere darin, daß die bekannten therapeutischen Vorteile transdermalen Anwendung übernommen werden können, z. B. verringerter systemischer hepatischer first pass Effekt, gleichzeitig aber die bisherige Ungenauigkeit üblicher topischer Arzneiformen, signifikant reduziert wird.

Die einzeldosierte topische Arzneiform ermöglicht zudem ein individualisiertes und variables Vorgehen, erlaubt vorgefertigte exakte Dosierungsänderungen als auch vorgefertigte und exakt dosierte Kombinationen und steht in seiner technischen Anwendung damit auch in stärkerer Analogie zur Vorgehensweise bei oralen Anwendungsformen.

Die definierten Gesamtverhältnisse der einzeldosierten topischen Arzneiform, die sich aus den spezifizierten physikalisch-chemischen Kenndaten der Arzneiform selbst, z. B. physikalisches Spreitungsverhalten und Wirkstoffliberation, der exakten Dosis im Einzelsvolumen und dem vorgegebenen Verordnungsschema ergeben, ermöglichen gegenüber üblichen topischen Anwendungen eine wesentlich exaktere Effektsteuerung und somit auch eine deutlich höhere Therapiesicherheit als bisher.

Darüber hinaus ist die einzeldosierte topische Arzneiform auch deutlich hygienischer, sowohl bezüglich der Applikation selbst als auch bezüglich der ihrer Lagerungsbedingungen.

Die einzeldosierte topische Arzneiform ist im Vergleich zu Transdermalpflastern außerordentlich kosten-

günstig, dies bezieht sich sowohl auf ihre direkten Herstellkosten als auch den Konfektionierungsaufwand. Sie ist zudem mit üblichen pharmazeutischen Mitteln als auch unter allen üblichen produktionstechnischen Kautelen, z. B. aseptische oder sterile Erstellung, wie auch mit geeigneter Stabilität herstellbar.

Gegenüber technischen Transdermalsystemen ist die Hautverträglichkeit der einzeldosierten topischen Arzneiform grundsätzlich besser.

Differenzierungen der einzeldosierten topischen Arzneiform sind durch Art und Ausgestaltung eines auf dem technischen Behältnis fixierbaren Therapieschemas programmierbar, wobei beispielsweise gleichzeitig verschiedene Dosierungen als auch Wirkstoffkombinationen möglich sind, z. B. von östrogenen und östrogen-Gestagen-Kombinationen.

Ein Ausführungsbeispiel einer auf der Erfindung beruhenden Therapiepackung für eine einzeldosierte topische Anwendung zur Hormonsubstitution bei postmenopausalen Beschwerden sei aufgeführt. Dieses Beispiel soll die Erfindung erläutern ohne sie hierauf zu beschränken und primär dazu dienen sowohl die therapeutische Variabilität als auch die Spezifität darzustellen die mit der einzeldosierten topischen Arzneiform in einer transdermal systemischen Therapie erreichbar wird.

Beispiel

Die topische Therapiepackung besteht im Beispiel aus einem als Träger dienenden Formkörper aus pharmazeutisch üblichem transparentem Blistermaterial. Der Formkörper enthält hierbei 28 als Einzelbehältnisse dienende halbrunde Ausbuchtungen für Einzelsvolumina von etwas über 1 ml. In diesen Einzelbehältnissen befinden sich die anwendungsfertigen therapeutischen Einzeldosen mit jeweils Volumina von 1 ml. Die Einzeldosisbehältnisse sind von 1 bis 28 numeriert. Die Einzelbehältnisse 1—14 enthalten dabei in jeweils 1 ml topischem Vehikel jeweils 3 mg 17 β -Estradiol, die Einzeldosisbehältnisse 15—28 enthalten dabei in jeweils 1 ml topischem Vehikel eine Kombination von 3 mg 17 β -Estradiol und 1 mg Norethisteronacetat.

Die offene Oberseite der topischen Therapiepackung ist mit einer Peel off Folie aus Aluminium luftdicht versiegelt. Die Folie selbst ist mit Ziffern für jeden Tag und Farbcodes für die Art der Therapiephase versehen. Die Folie ist so angebracht, daß sie für jedes Einzeldosisbehältnis separat entfernt werden kann.

Die in den Einzeldosisbehältnissen enthaltene therapeutischen Einzeldosen werden, wie auch im Schema einer Tabletteneinnahme, täglich entnommen und auf die Haut aufgetragen, wobei sich auf Grund des spezifizierten Spreitungsverhaltens des Vehikels hierbei auch eine statistisch durchschnittliche Hautflächenbelegung ergibt. Die Kontrolle vollständiger Entnahme aus dem Einzeldosisbehältnis erfolgt visuell. Da diese transparent sind, sind signifikante Rückstände der im Lagerzustand opaken Formulierung sofort sichtbar. Die Volumenbelegung der Einzeldosisbehältnisse sowie der statistisch durchschnittliche Entnahmerückstand wird bei der Produktion überprüft und produktionstechnisch entsprechend berücksichtigt.

Die einzeldosierte topische Arzneiform ermöglicht eine zuverlässige und verträgliche transdermale systemische Therapie postmenopausaler Beschwerden.

BEST AVAILABLE COPY

Patentansprüche

1. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, insbesondere zur Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit systemisch wirkender Arzneistoffe, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Arzneistoffe als therapeutisch anwendungsfertige topische Einzeldosen einer geeigneten halb festen Arzneiform, vorzugsweise Creme, Emulsion, Gel, Suspension oder Gel, oder als therapeutisch anwendungsfertige topische Einzeldosen einer weiteren pharmazeutischen Modifikation der gleichen halbfesten Arzneiform vorliegen, sich die therapeutisch anwendungsfertigen topischen Einzeldosen in getrennten Behältnissen eines gemeinsamen technischen Formkörpers befinden der gleichzeitig als Träger für mehrere therapeutisch anwendungsfertige topische Einzeldosen dient und wobei die Wirkstoffe in den therapeutisch anwendungsfertigen topischen Einzeldosen sowohl in verschiedenen Dosierungen, allein oder auch in Wirkstoffkombinationen, vorliegen können.
2. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Östrogene, Gestagene oder Glucocorticoide als Einzelstoffe oder in Kombinationen enthalten sind.
3. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe pharmakologisch wirksame Peptide oder Proteine, insbesondere Insulin, Calcitonin, Desmopressin, Oxytocin, LHRH-Analoga, Granulocyten Stimulierender Faktor (GSF), Erythropoietin, Wachstumshormon, Cholecystokinin, Atrialer Natriuretischer Faktor (ANF), Enkephaline, Interferon, Kallidin, Tyrocidin, Angiogenin, Thombocytenwachstumsfaktoren, Nerve Growth Factor (NGF), als Einzelstoffe oder als Kombinationen eingesetzt sind.
4. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als chemische Stoffe Analgetika, insbesondere Buprenorphin, Fentanyl, Pentocain, Morphin oder Morphinderivate, Lidocain, Prilocain oder Mepivacain als Einzelstoffe oder in Kombinationen eingesetzt sind.
5. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Nikotin enthalten ist.
6. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutisch anwendungsfertigen topischen Einzeldosen in Weichgelatine-Kapseln enthalten sind, die ihrerseits eine spezielle Vorrichtung besitzen, die eine direkte Applikation der therapeutischen Einzeldosis auf die Haut ermöglichen.
7. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem als gemeinsamen Träger dienenden Formkörper entsprechende Positionen der topischen Einzeldosierungen in einem Therapieschema mit numerischen, farblichen oder symbolischen Angaben und Hinweisen gekennzeichnet sind.
8. Einzeldosierte halbfeste topische Arzneiformen zur Transdermaltherapie, nach vorhergehenden An-

6
sprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß therapeutische Einzeldosen für verschiedene Therapiephasen aus dem als gemeinsamen Träger dienenden technischen Formkörper separat abtrennbar sind.

BEST AVAILABLE COPY